

引文格式:郑磊,温佳敏,张国明. 肿瘤干细胞在眼部恶性肿瘤中的作用[J]. 眼科新进展,2017,37(7):692-696.
doi:10.13398/j.cnki.rao.2017.0176

【文献综述】

肿瘤干细胞在眼部恶性肿瘤中的作用[△]

郑磊 温佳敏 张国明

作者简介:郑磊,男,1988年7月出生,江苏东台人,在读博士研究生。研究方向:眼底病及眼肿瘤的临床和基础研究。E-mail: zhenglei1618@126.com; ORCID: 0000-0003-1247-6906

About ZHENG Lei: Male, born in July, 1988. Postgraduate student. E-mail: zhenglei1618@126.com; ORCID: 0000-0003-1247-6906

收稿日期:2016-10-27
修回日期:2016-11-18
本文编辑:董建军

△基金项目:深圳市国际合作项目(编号:GJHZ20160229170623135)
作者单位:518040 广东省深圳市,深圳市眼科医院(郑磊,张国明); 510000 广东省广州市,眼科学国家重点实验室,中山大学中山眼科中心(温佳敏)
通讯作者:张国明, E-mail: 13823509060@163.com; ORCID: 0000-0030-2123-8125

Received date: Oct 27, 2016
Accepted date: Nov 18, 2016
Foundation item: Shenzhen International Cooperation Project (No: GJHZ20160229170623135)
From the Shenzhen Eye Hospital (ZHENG Lei, ZHANG Guo-Ming), Shenzhen 518040, Guangdong Province, China; State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University (WEN Jia-Min), Guangzhou 510060, Guangdong Province, China
Responsible author: ZHANG Guo-Ming, E-mail: 13823509060@163.com; ORCID: 0000-0030-2123-8125

等密切相关^[1-2]。大量研究证实,白血病、结肠癌、乳腺癌、喉癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中均存在CSCs^[4-8]。因此,针对CSCs的靶向治疗及诱导分化一直是肿瘤学的研究热点。

从肿瘤组织及肿瘤细胞系中准确地分选和鉴定出CSCs对研究肿瘤的形成、临床预防、诊断及治疗至关重要。目前主要是依靠CSCs特异性的表面标记物、免疫磁珠和边群细胞进行分离和筛选;而鉴定CSCs则需要一系列的细胞生物学功能试验,包括体内的异种肿瘤移植试验(金标准)和体外的克隆形成

Research progress on cancer stem cells in ocular malignancy

ZHENG Lei, WEN Jia-Min, Zhang Guo-Ming

【Key words】 cancer stem cells; ocular malignancy; metastasis; recurrence

【Abstract】 Cancer stem cells (CSCs) are a small subset of cancer cells in the tumor, which possess the exclusive ability to proliferate indefinitely and multiple differentiation. These tumor cells play a crucial role in the maintenance of malignant proliferation, drug resistance, metastasis and recurrence. Majority of ocular malignancies have the properties of high recurrence, metastasis and poor prognosis. Recently, CSCs was found to exist in the ocular malignancies, also might be involved in the tumor initiation and progression. This article reviews the research progress on CSCs in ocular malignancy.

【中图分类号】 R739.7

【关键词】 肿瘤干细胞;眼部恶性肿瘤;转移;复发

【摘要】 肿瘤干细胞是肿瘤组织中一小部分具有无限增殖和多向分化潜能的细胞群,在维持肿瘤的恶性增殖、耐药、复发和转移等方面起着决定性作用。眼部恶性肿瘤大多具有高复发、易转移和预后差等特点。近年来研究发现眼部恶性肿瘤中存在肿瘤干细胞,可能与肿瘤的发生和发展密切相关。本文对肿瘤干细胞在眼部恶性肿瘤中作用的研究进展进行综述。

现代肿瘤学认为肿瘤组织中存在小部分能够无限增殖和多向分化的细胞群,它们与肿瘤的复发、转移和耐药等密切相关,这群细胞称为肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)^[1-2]。眼部恶性肿瘤多达十余种,其中常见的有视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)、葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)、泪腺腺样囊性癌(lacrimal adenoid cystic carcinoma, LACC)、眼睑皮脂腺癌(sebaceous gland carcinoma, SGC)等,它们具有高复发、易转移及难以根治的特点^[3]。近年来的研究发现CSCs可能存在于眼部恶性肿瘤中,对眼部恶性肿瘤的发生、发展起着重要的作用,本文将就此展开综述。

1 CSCs的定义、分选及鉴定

CSCs是肿瘤组织中的一小部分细胞群,具有自我更新能力和多项分化潜能,不但可以促进肿瘤的形成和生长,同时还与肿瘤的侵袭、转移、耐药和复发及肿瘤球形成试验等^[9-11]。

2 CSCs与Rb

Rb是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤,约占儿童恶性肿瘤的3%,严重威胁患儿的视力,甚至生命^[12]。据流行病学统计分析,每年全世界Rb新确诊病例5000例,其中我国约占20%,2/3的患者均发生在3岁之前^[12-13]。Rb的临床表现常因患儿就诊时病程发展的差异而不尽相同,大多数为单眼发病,约30%患儿则为双眼受累,可有明显的“猫眼

症”。在临床最早期,隐约可见为透明或半透明的视网膜感光层的病损,随着病程的发展则表现为单个或多个灰白色实性隆起的病灶,表面可见视网膜血管扩张、出血,渗出性视网膜脱离。Rb可突破视网膜向玻璃体生长,甚至可以种植于前房而形成假性前房积脓或积血。此外,Rb也可以向视网膜下间隙生长,引起进行性视网膜脱离。但无论何种生长方式,Rb会逐渐长满眼球,甚至侵及球外、眶内、沿视神经蔓延至颅内,经淋巴管及血液向其他脏器转移,最终导致患儿死亡^[14]。

目前Rb的治疗方法繁多,包括化学减容法、经瞳孔温热疗法、冷冻疗法、激光疗法、巩膜敷贴放射治疗、外照射放射治疗、眼球摘除、眶内容物剜除、全身化学治疗等^[15-21]。虽然这些方法对于控制Rb生长,延长患儿生存时间具有较好的效果,但无论何种治疗方法都无法彻底抑制Rb的复发、转移、耐药及第二恶性肿瘤形成。而CSCs理论的提出,为研究Rb的防治开辟了新的道路^[22-25]。

SEIGEL等^[23]在2005年首先提出了Rb中可能存在CSCs的观点,他们使用流式细胞术对Rb转基因鼠和WERI-Rb27细胞系中的边群细胞表型(代表干细胞的普遍分子特性)进行了检测,结果发现Rb中确实存在一小部分具有干细胞特性的细胞群体,其中Rb转基因鼠占0.3%,WERI-Rb27细胞系占0.1%。此外,使用一些干细胞标记抗体,诸如AB-CG-2、ALDH-1、SCA-1、MCM-2对人的Rb组织样本、Rb基因鼠、WERI-Rb27及Y79细胞系进行免疫荧光检测,结果也发现这些样本中存在少量阳性着染的干性细胞(小于1%)。细胞生物学功能试验对于CSCs的鉴定具有不可替代的作用,SEIGEL等^[23]在之后的实验中发现体外培养WERI-Rb27及Y79单个细胞均能形成肿瘤球并传代,进一步证明了Rb中小部分的CSCs能够自我更新和无限增殖^[24]。国内学者将人新鲜的Rb组织消化成单个细胞接种于无血清化学限定培养基中培养5~7 d,可以形成悬浮生长的肿瘤球体,后者可以多次传代,具有自我再续能力。而对培养7~15 d的肿瘤球进行一系列干细胞功能鉴定时发现这些细胞具有连续克隆增殖、多向分化为神经元和胶质细胞的能力,尤其是这些肿瘤球细胞还能表达视网膜前体细胞的干性相关基因nestin、CD133及pax6等^[25]。上述这些干细胞相关特性的鉴定,为研究CSCs在Rb病理进程中所发挥的作用提供了强有力的证据。

3 CSCs与UM

UM是成人最常见的眼内恶性肿瘤,不仅致盲而且还威胁着患者的生命。UM好发于白种人,年发病率为 6.3×10^{-6} ,亚裔人群发病率较低,大多数确诊病例为55~60岁的老年人^[26]。UM的临床表现常因肿瘤位置和大小不同而存在差异,大约90%的

UM位于脉络膜,其余7%位于睫状体,3%位于虹膜^[27]。早期位于周边部的脉络膜黑色素瘤可无明显症状,而位于后极部则会出现视力下降、视野缺损、视物变形等。晚期瘤体增大可导致严重的视力下降,甚至失明。脉络膜黑色素瘤起初在脉络膜内生长,局部隆起呈青灰色,若突入玻璃体则成蕈状。晚期可因肿瘤坏死,瘤体或表面血管破裂而致视网膜或玻璃体内渗出或积血^[28]。睫状体黑色素瘤在早期通常无症状,当瘤体逐渐增大导致晶状体倾斜或向前移位时则会出现不可矫正性散光。裂隙灯下可见扩张的巩膜表层血管,散瞳后可见圆顶状肿物,晚期肿瘤的增大会导致白内障和青光眼^[29]。虹膜黑色素瘤可由色素痣发展而来,易被发现,但常无明显症状。虹膜下方为肿瘤的好发部位,典型的虹膜黑色素瘤呈结节状,表面多色素,向四周浸润生长,脱落的色素可阻塞小梁网引起继发性青光眼^[30]。UM除了可以危害患者的视力,在转移后还严重威胁着患者的生命安全。高达50%的原发性UM患者最终会发生远处转移,且90%的转移灶位于肝脏,而一旦发生肝转移,患者的中期生存率时间只有4~5个月^[31-32]。

UM的传统治疗方法是单纯眼球摘除,但近几十年来涌现出了多种保眼疗法,例如放射疗法、激光光凝、经瞳孔温热疗法、局部切除、冷冻疗法等,可以在不降低患者生存率的前提下保留眼球,甚至维持部分视力^[33-34]。虽然这些不同疗法的单独或联合使用促进了UM的消退,降低了复发率,但始终无法彻底阻止UM的远处转移,因而近30 a来UM转移患者的生存率一直未得到改善^[29]。CSCs理论的提出,为解释UM的转移提供了一个新的方向:无论使用何种治疗方法,残留的小部分CSCs均能作为转移灶形成的“种子”,经血液循环到达合适的器官“土壤”后能够无限增殖、恶变。

THILL等^[35]使用多种公认的干细胞标记物,包括CD133、CD44、Nestin、CXCR-4及c-kit对8种UM细胞系进行标记,再使用流式细胞仪对这些细胞系进行干性分选,初步鉴定出这些UM细胞系中均存在数量不等的CSCs。同时UM样本的免疫荧光结果显示干性标记物阳性的细胞大多位于侵袭性肿瘤的前端,这为UM的肝转移可能来源于原发灶中少部分CSCs提供了有力的证据。KALIRAI等^[36]对两种体外培养的UM细胞进行单细胞克隆和肿瘤球试验,发现两种细胞均能形成克隆,且悬浮生长的肿瘤球可以系列传代(>10代),它们具有连续克隆增殖的能力,同时这些干性细胞对于传统化学治疗药物顺铂的敏感性更差,而药物抗性被认为是CSCs的重要生物学特征之一。我国学者也报告将人眼OCM-1细胞用无血清化学限定培养基培养,证实可分离纯化出CSCs,传至第6代时这些细胞大部分可以呈现典型的干细胞生长方式:悬浮克隆集落生长,并聚集

成球状。有研究者用流式细胞仪检测干细胞特异性标记物 CD133 在不同代细胞中的表达比率,结果发现在干细胞培养液中随着限制分化、连续传代的进行,CD133 阳性标记细胞比率越来越高,第 6 代最高可达 79.8%^[37]。这进一步证明了 UM 中存在 CSCs,它们具有自我更新及无限扩增的能力,为研究 UM 肝转移的机制提供了很好的理论基础。

4 CSCs 与 LACC

LACC 是原发性泪腺上皮性肿瘤中最常见且恶性程度最高的肿瘤,其患病率占有眼眶肿瘤的 1.6%^[38-43],占泪腺上皮肿瘤的 12% ~ 32%^[38-39]。LACC 通常发生于 40 ~ 60 岁的中老年人^[44-45],以女性稍多见,其典型临床表现是单侧泪腺窝可触及包块,可为扁平形,质地偏硬,活动度差,明显压痛是 LACC 区别于其他良性肿瘤的特点^[41]。患者可因肿物的压迫出现眼球突出并向内下方偏斜。早期视力多不受影响,偶发复视,晚期若肿瘤侵及视神经可出现视盘水肿、视力下降。LACC 通常生长缓慢,但呈现浸润性生长,早期即易侵犯邻近的骨膜和骨壁^[46]。另外,LACC 可通过血液转移,大多数病例累及肺(72%),其次是骨、肝和脑^[47-53]。

LACC 的传统治疗方法是眶内容物剜除术,但此种治疗方法一直存在争议^[54-55]。因为 LACC 易侵犯骨壁和邻近组织,手术很难将侵犯的癌细胞彻底清除,而这些残留的少部分癌细胞是导致复发和转移的根源。此外,出于外观和美容的考虑,眶内容物剜除术通常难以被患者接受^[56]。随着治疗方法的改进,目前主张采用的治疗方案是扩大的局部切除,联合术后放疗或化学治疗的综合治疗措施^[57]。但遗憾的是,无论眶壁是否保留,或有无联合使用放射、化学治疗,均不能彻底地去除肿瘤的局部复发和抑制远处转移。在 ESMAELI 等^[58]的报道中,术后 35% 患者会出现局部复发,80% 患者发生远处转移,5 a 生存率仅为 50%。而最新的 LACC 分子靶向药物研究发现,肿瘤对于化学治疗和分子治疗的反应率均较低^[59-60]。因此,LACC 的临床治疗目前仍是眼眶肿瘤医生公认的棘手问题之一。

国内天津医科大学眼科医院的学者们对 LACC 中是否存在 CSCs 进行了持续研究^[61-63],他们首先在人 LACC 肿瘤组织以及 ACC-2 细胞系构建的裸鼠眼眶移植瘤模型标本中观察了干细胞相关标志蛋白 CD44、CD133 和 ABCG2 的表达情况,结果发现在 LACC 组织中 CD44 阳性细胞表达率为 54.5%,CD133 的阳性表达率为 57.6%,而 ABCG2 阳性率则为 21.2%,并且这些阳性细胞分别表达于肿瘤组织的不同部位,初步证实了 LACC 中可能存在着干性相关细胞^[61]。接着,他们又从体外培养的 LACC 细胞系中分离出 CSCs,并进一步对 CSCs 的多个生物学功能进行了鉴定。LACC 接种于无血清限定培养

基后,10 ~ 12 d 可形成圆球形或椭圆葡萄球状的肿瘤微球体,且这些微球体能够连续传代并保持克隆形成能力。对第二代肿瘤球进行流式细胞仪检测干细胞标记物 CD133 及 ABCG2 的表达情况,结果发现二者的表达率均高达 30% ~ 40%。肿瘤的转移被认为与 CSCs 存在密切关系,Transwell 体外侵袭实验显示筛选出的 LACC-CSCs 的侵袭能力明显强于未经筛选的细胞系。此外,体内成瘤实验一直是鉴定 CSCs 的金标准,研究人员^[62-63]将筛选出的 LACC-CSCs 以 10×10^6 个 $\cdot L^{-1}$ 的密度种植于裸鼠体内,结果发现这类细胞具有更强的致瘤能力。以上这些 CSCs 特性的鉴定证实了 LACC 中确实存在着小部分细胞能够促进肿瘤的生长、复发和转移,为深入研究 LACC 的病理机制和靶向治疗提供了新的方向。

5 CSCs 与 SGC

SGC 是一种起源于睑板腺和眼睑皮脂腺的恶性肿瘤,居眼睑恶性肿瘤的第 2 位^[64-65]。其发病率具有种族差异性,白种人发病率仅占眼睑恶性肿瘤的 1.0% ~ 5.5%,而在亚裔人口中最高可达 39%,发病年龄则以 60 ~ 80 岁的老年患者多见^[64]。SGC 可发生于多个眼周部位,包括上下眼睑、泪阜、眉毛、泪腺及结膜,其中以上眼睑最为常见。临床表现多样,易与睑结炎、霰粒肿以及其他的眼睑良恶性肿瘤混淆而贻误诊治。通常 SGC 呈现无痛、质硬、活动度差、黄色外观的小结节,伴睑结膜充血,肿瘤表面无破溃及分泌物^[66-67]。SGC 的高转移率是导致患者死亡的主要原因,长期随访结果显示 14% ~ 25% 的患者会发生转移,可经淋巴管道转移至任何部位的淋巴结,其中以耳前及腮腺淋巴结最常受累;另外,还可经血液转移至肝、肺、脑及骨^[68-72]。

SGC 的治疗以手术切除为首选,辅以放射治疗、化学治疗、冷冻等多种治疗方法。但具体治疗策略的选择常需根据病变位置、肿瘤大小、浸润的深度、有无转移及患者全身情况而定^[65]。若病变较局限,可行肿瘤局部切除术;侵袭至结膜或眼眶,常规需行眶内容物剜除术,可配合放射治疗和化学治疗;若伴有远处器官转移,则应联合放射治疗、化学治疗和颈部淋巴结清扫。近来研究发现,Mohs 显微手术可明显降低 SGC 手术后的复发和转移,从而被一些学者推荐为 SGC 首选的手术方式^[73-75]。但无论选择何种治疗方法,SGC 的高复发和易转移一直是眼眶病医师最为困扰的问题,也严重威胁着患者的生命,SGC 的 5 a 生存率仅为 50% ~ 67%^[76]。

CSCs 一直被认为是肿瘤复发和转移的根源,这给 SGC 的病理机制研究提供了启示。KIM 等^[77]首先在 SGC 样本中检测了干细胞相关标记的表达情况,在选择 16 种标记物中发现 ALDH1、CD133 及 ABCG2 的表达与转移密切相关,并且负性表达这三种标记的患者具有更长的生存期。该发现对于临床

工作具有一定的指导意义,表达这三种标记的 SGC 可能具有更强的侵袭能力,需建议患者进行更深入的检查和治疗,以减少发生转移的机会。虽然 KIM 等^[77]首次在 SGC 样本中鉴定了 CSCs 的存在,但由于他们缺乏 CSCs 功能特性的评估,因此判定 SGC 中存在 CSCs 还为时尚早,需要进一步探索。

6 总结与展望

综上所述,CSCs 理论的提出为眼部恶性肿瘤的研究开辟了一个新的方向,对于眼部恶性肿瘤的防治和病理机制研究具有重要的意义。但目前对眼部恶性肿瘤中 CSCs 的鉴定还有很多不足,例如目前尚缺乏眼部恶性肿瘤 CSCs 特异性的标记物;作为鉴定 CSCs 的金标准,体内成瘤试验在眼部恶性肿瘤 CSCs 鉴定过程中运用较少;此外,在其他眼部恶性肿瘤中是否也存在 CSCs 有待进一步深入研究。

参考文献

- CLARKE MF, DICK JE, DIRKS PB, EAVES CJ, JAMIESON CH, JONES DL, et al. Cancer stem cells-perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9339-9344.
- VISVADER JE. Cells of origin in cancer[J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 314-322.
- KINCAID MC. Ocular and orbital tumors[J]. *Ophthalmology*, 1988, 95(11): 1588-1595.
- REINISCH A, CHAN SM, THOMAS D, MAJETI R. Biology and clinical relevance of acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(3): 150-164.
- STOIAN M, STOICA V, RADULIAN G. Stem cells and colorectal carcinogenesis[J]. *J Med Life*, 2016, 9(1): 6-11.
- IVANOV AA, POPOVA OP, KUZNETSOVA AV, DANILOVA TI. Tumor stem cells in breast cancer[J]. *Arkh Patol*, 2015, 77(5): 64-67.
- WEI X, WANG J, HE J, MA B, CHEN J. Biological characteristics of CD133(+) cancer stem cells derived from human laryngeal carcinoma cell line[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2453-2462.
- ALAMODI AA, ESHAQ AM, HASSAN SY, AL HMADA Y, EL JAMAL SM, FOTHAN AM, et al. Cancer stem cell as therapeutic target for melanoma treatment[J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(12): 1291-1301.
- KHAN MI, CZARNECKA AM, HELBRECHT I, BARTNIK E, LIAN F, SZCZYLIK C. Current approaches in identification and isolation of human renal cell carcinoma cancer stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 16(6): 178.
- ZHANG X, HUA R, WANG X, HUANG M, GAN L, WU Z, et al. Identification of stem-like cells and clinical significance of candidate stem cell markers in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 9815-9831.
- KASEB HO, FOHRER-TING H, LEWIS DW, LAGASSE E, GOLLIN SM. Identification, expansion and characterization of cancer cells with stem cell properties from head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 348(1): 75-86.
- ABRAMSON DH, SCHEFLER AC. Update on retinoblastoma[J]. *Retina*, 2004, 24(6): 828-848.
- 王晓琴, 刑怡桥. 视网膜母细胞瘤的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(3): 278-282.
- WANG XQ, XING YQ. Research progress of retinoblastoma[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(3): 278-282.
- 葛坚. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 322-325.
- GE J. Ophthalmology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 322-325.
- FRIEDMAN DL, HIMELSTEIN B, SHIELDS CL, SHIELDS JA, NEEDLE M, MILLER D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 12-17.
- SHIELDS JA, PARSONS H, SHIELDS CL, GIBLIN ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 108(3): 260-264.
- SHIELDS CL, SANTOS MC, DINIZ W, GÜNDÜZ K, MERCADO G, CATER JR, et al. Thermotherapy for retinoblastoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117(7): 885-893.
- SHIELDS CL, SHIELDS JA, CATER J, OTHMANE I, SINGH AD, MICAILY B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long term control and treatment complications in 208 tumors[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(11): 2116-2121.
- SHIELDS JA, SHIELDS CL, DE POTTER P. Enucleation technique for children with retinoblastoma[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1992, 29(4): 213-215.
- JIA RB, ZHANG P, ZHOU YX, SONG X, LIU HY, WANG LZ, et al. VEGF-targeted RNA interference suppresses angiogenesis and tumor growth of retinoblastoma[J]. *Ophthalmic Res*, 2007, 39(2): 108-115.
- ELISON JR, COBRINK D, CLAROS N, ABRAMSON DH, LEE TC. Smallmolecule inhibition of HDM2 leads to p53-mediated cell death in retinoblastoma cells[J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(9): 1269-1275.
- MOHAN A, KANDALAM M, RAMKUMAR H, SUBRAMANIAN K. Stem cell markers: ABCG2 and MCM2 expression in retinoblastoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(7): 889-893.
- SEIGEL GM, CAMPBELL LM, NARAYAN M, GONZALEZ-FERNANDEZ F. Cancer stem cell characteristics in retinoblastoma[J]. *Mol Vis*, 2005, 11(8): 729-737.
- SEIGEL GM, HACKAM AS, GANGULY A, MANDELL LM, GONZALEZ-FERNANDEZ F. Human embryonic and neuronal stem cell markers in retinoblastoma[J]. *Mol Vis*, 2007, 13(11): 823-832.
- 钟秀凤, 李永平, 葛坚, 黄冰, 彭福华, 杜建阳, 等. 人视网膜母细胞瘤干细胞分离培养[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(6): 1177-1181.
- ZHONG XF, LI YP, GE J, HUANG B, PENG FH, DU JY, et al. Isolation and culture of tumor stem cells in human retinoblastomas[J]. *Chin J Pathophys*, 2006, 22(6): 1177-1181.
- HU DN, YU GP, BEDIKIAN AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2006, 46(1): 151-166.
- DAMATO B. Treatment of primary intraocular melanoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(4): 493-506.
- 葛坚. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 284-286.
- GE J. Ophthalmology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 284-286.
- PAPASTEFANOUP VP, COHEN VM. Uveal melanoma[J]. *J Skin Cancer*, 2011, 81(9): 1-13.
- 彭秀军, 惠延年. 葡萄膜黑色素瘤的诊断与治疗进展[J]. 国外医学·眼科学分册, 1991, 43(5): 299-304.
- PENG XJ, HUI YN. The progress of diagnosis and treatment in uveal melanoma[J]. *Foreign Med Sci - Section Ophthalmol*, 1991, 43(5): 299-304.
- GRAGOUDES ES, EGAN KM, SEDDON JM, GLYNN RJ, WALSH SM, FINN SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(3): 383-390.
- SINGH AD, BORDEN EC. Metastatic uveal melanoma[J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2005, 18(1): 143-150.
- SHOUSHTARI AN, CARVAJAL RD. Treatment of uveal melanoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 167(10): 281-293.
- 张敬一, 张学东. 脉络膜黑色素瘤的治疗进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(7): 1292-1294.
- ZHANG JY, ZHANG XD. Treatment progress of choroidal uveal melanoma[J]. *Int Eye Sci*, 2012, 12(7): 1292-1294.
- THILL M, BERNA MJ, GRIERSON R, REINHART I, VOELKEL T. Expression of CD133 and other putative stem cell markers in uveal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(5): 405-416.
- KALIRAI H, DAMATO BE, COUPLAND SE. Uveal melanoma cell lines contain stem-like cells that self-renew, produce differentiated progeny, and survive chemotherapy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 8458-8466.
- 刘斌, 李永平, 彭展. 人眼脉络膜黑色素瘤 OCM-1 细胞中肿瘤干细胞的分离纯化[J]. 中华眼底病杂志, 2007, 23(2): 87-90.
- LIU B, LI YP, PENG Z. Isolation and purification of melanoma stem cells in human choroidal melanoma OCM-1 cells[J]. *Chin J Ocular Fundus Dis*, 2007, 23(2): 87-90.

- [38] LEE JI, KIM YZ, LEE EH, KIM KH. Skull base invasion of adenoidcystic carcinoma of the lacrimal gland; a case report [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44(4): 273-276.
- [39] RAPIDIS AD, GIVALOS N, GAKIOPOULOU H, FARATZIS G, STAVRIANOS SD, VILOS GA, *et al*. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature [J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(3): 328-335.
- [40] AHMAD SM, ESMAELI B, WILLIAMS M, NGUYEN J, FAY A, WOOG J, *et al*. American Joint Committee on Cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1210-1215.
- [41] BERNARDINI FP, DEVOTO MH, CROXATTO JO. Epithelial tumors of the lacrimal gland; an update [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008, 19(5): 409-413.
- [42] ESMAELI B, AHMADI MA, YOUSSEF A, DIBA R, AMATO M, MYERS JN, *et al*. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2004, 20(1): 22-26.
- [43] ESMAELI B, GOLIO D, KIES M, DEMONTE F. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2006, 22(5): 366-370.
- [44] NI C, CHENG SC, DRYJA TP, CHENG TY. Lacrimal gland tumors; a clinicopathological analysis of 160 cases [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 1982, 22(1): 99-120.
- [45] WRIGHT JE, ROSE GE, GARNER A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland [J]. *Br J Ophthalmol*, 1992, 76(7): 401-407.
- [46] WOO KI, YEOM A, ESMAELI B. Management of lacrimal gland carcinoma; lessons from the literature in the past 40 years [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2016, 32(1): 1-10.
- [47] WANG XN, QIAN J, YUAN YF, ZHANG R, ZHANG YQ. Space-occupying lesions of the lacrimal gland at one tertiary eye center in China; a retrospective clinical study of 95 patients [J]. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5(2): 208-211.
- [48] SPIRO RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin [J]. *Am J Surg*, 1997, 174(5): 495-498.
- [49] KO YH, LEE MA, HONG YS, LEE KS, JUNG CK, KIM YS, *et al*. Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(11): 805-811.
- [50] DA CRUZ PEREZ DE, DE ABREU ALVES F, NOBUKO NISHIMOTO I, DE ALMEIDA OP, KOWALSKI LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(2): 139-146.
- [51] NAUGLE T, TEPPER DJ, HAIK BG. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland; a case report [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 1994, 10(1): 45-48.
- [52] KHAN AJ, DIGIOVANNA MP, ROSS DA, SASAKI CT, CARTER D, SON YH, *et al*. Adenoid cystic carcinoma; a retrospective clinical review [J]. *Int J Cancer*, 2001, 96(3): 149-158.
- [53] WILLIAMS MD, AL-ZUBIDI N, DEBNAM JM, SHINDER R, DEMONTE F, ESMAELI B. Bone invasion by adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland; preoperative imaging assessment and surgical considerations [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2010, 26(6): 403-408.
- [54] JANECKA I, HOUSEPIAN E, TROKEL S, RANKOW R, JONES I, JAKOBIEC F. Surgical management of malignant tumors of the lacrimal gland [J]. *Am J Surg*, 1984, 148(4): 539-541.
- [55] HENDERSON JW, NEAULT RW. En bloc removal of intrinsic neoplasms of the lacrimal gland [J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 82(6): 905-909.
- [56] 刘琳, 宋国祥. 泪腺腺样囊性癌临床治疗进展 [J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(10): 2011-2013.
- [57] LIU L, SONG GX. Clinical progress of treatment for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland [J]. *Int Eye Sci*, 2013, 13(10): 2011-2013.
- [58] WOO KI, KIM YD, SA HS, ESMAELI B. Current treatment of lacrimal gland carcinoma [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(5): 449-456.
- [59] ESMAELI B, AHMADI MA, YOUSSEF A, DIBA R, AMATO M, MYERS JN, *et al*. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*, 2004, 20(1): 22-26.
- [60] LE TOURNEAU C, RAZAK AR, LEVY C, CALUGARU V, GATOIRE O, DENDALE R, *et al*. Role of chemotherapy and molecularly targeted agents in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(11): 1483-1489.
- [61] LAGHA A, CHRAIET N, AYADI M, KRIMI S, ALLANI B, RIFI H, *et al*. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(10): 948-957.
- [62] 林婷婷, 朱利民, 何彦津, 张虹. 肿瘤干细胞相关标志蛋白在眼眶腺样囊性癌中的表达分析 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(8): 703-708.
- [63] LIN TT, ZHU LM, HE YJ, ZHANG H. Analysis of expression of cancer stem cell-related markers in orbital adenoid cystic carcinoma [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2011, 47(8): 703-708.
- [64] 谢连凤, 周清洁, 何彦津, 林婷婷, 朱利民, 吕建美. 泪腺腺样囊性癌细胞系 LACC 中肿瘤干细胞的分离、培养和鉴定 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 753-757.
- [65] XIE LF, ZHOU BQ, HE YJ, LIN TT, ZHU LM, LV JM. Isolation and identification of cancer stem cells from human LACC cell line [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2014, 50(10): 753-757.
- [66] 吕建美, 何彦津, 谢连凤, 刘勋, 朱利民. 泪腺腺样囊性癌肿瘤干细胞分离培养及特征研究 [J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(10): 762-767.
- [67] LV JM, HE YJ, XIE LF, LIU X, ZHU LM. The cultivation and identification of lacrimal gland adenoid cystic cancer stem cells [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51(10): 762-767.
- [68] MULAY K, AGGARWAL E, WHITE VA. Periocular sebaceous gland carcinoma: A comprehensive review [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3): 159-165.
- [69] 蒋永强, 吴晓梅. 眼睑皮脂腺癌治疗的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2008, 28(9): 715-717.
- [70] JIANG YQ, WU XM. Recent advances on treatment of sebaceous gland carcinoma of eyelid [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2008, 28(9): 715-717.
- [71] SHIELDS JA, DEMIRCI H, MARR BP, EAGLE RC JR, SHIELDS CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology* [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(12): 2151-2157.
- [72] ROSS JJ, LASS JH, GROSSNIKLAUS HE. Sebaceous gland carcinoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 1988, 106(1): 119.
- [73] RAO NA, HIDAYAT AA, MCLEAN IW, ZIMMERMAN LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa; a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data [J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(2): 113-122.
- [74] DOXANAS MT, GREEN WR. Sebaceous gland carcinoma; review of 40 cases [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102(2): 245-249.
- [75] YEATTS RP, WALLER RR. Sebaceous carcinoma of the eyelid; pitfalls in diagnosis [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 1985, 1(1): 35-42.
- [76] COTTLE DL, KRETZSCHMAR K, SCHWEIGER PJ, QUIST SR, GOLLNICK HP, NATSUGA K, *et al*. C-MYC-induced sebaceous gland differentiation is controlled by an androgen receptor/p53 axis [J]. *Cell Reports*, 2013, 3(2): 427-441.
- [77] YONEKAWA Y, JAKOBIEC FA, ZAKKA FR, FAY A. Sebaceous carcinoma of the eyelid [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2645.e1-4.
- [78] YOUNT AB, BYLUND D, PRATT SG, GREENWAY HT. Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids [J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1994, 20(8): 523-529.
- [79] COOK BE, BARTLEY GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update [J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(11): 2088-2098.
- [80] SPENCER JM, NOSSA R, TSE DT, SEQUEIRA M. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44(6): 1004-1009.
- [81] DASGUPTA T, WILSON LD, YU JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115(1): 158-165.
- [82] KIM N, CHOUNG HK, LEE MJ, KHWARG SI, KIM JE. Cancer stem cell markers in eyelid sebaceous gland carcinoma: high expression of ALDH1, CD133, and ABCG2 correlates with poor prognosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1813-1819.